

**Universitat Autònoma de Barcelona**  
**Departament de Cirurgia**  
**Unitat Docent Hospital Universitari Germans Trias i Pujol**

**Treball de recerca (12 crèdits):**

**INFECCIONS DEL SISTEMA NERVIÓS CENTRAL PEL VIRUS  
VARICEL·LA-ZÒSTER**

**Autor: Beatriz Catalán Eraso**

**Director: Benjamín Oller-Sales**

**Co-directors: Jordi Klamburg Pujol**

**Josep M<sup>a</sup> Mòdol Deltell**

**Programa de Doctorat Real Decret 1998**

**Setembre 2012**

**ÍNDIX**

ABREVIATURES .....	7
INTRODUCCIÓ .....	9
El virus varicel·la zòster .....	10
Varicel·la .....	10
Herpes zòster .....	13
Complicacions neurològiques de la infecció pel VVZ .....	14
Concepte de meningitis asèptica i d'encefalitis .....	14
Infeccions del SNC pel virus varicel·la-zòster .....	15
Meningitis i encefalitis.....	15
Mielitis .....	17
JUSTIFICACIÓ .....	19
HIPÒTESIS .....	22
OBJECTIUS .....	24
METODOLOGIA .....	26
RESULTATS .....	28
Epidemiologia .....	29
Dades demogràfiques .....	29
Antecedents .....	33
Presentació clínica .....	33
Exploracions complementàries .....	34
Tractament .....	35
Evolució.....	35
Diferències de presentació entre meningitis, encefalitis i mielitis .....	35

DISCUSSIÓ .....	45
Epidemiologia .....	46
Dades demogràfiques .....	53
Antecedents .....	53
Presentació clínica .....	56
Exploracions complementàries .....	58
Tractament .....	59
Evolució.....	59
Limitacions .....	59
Consideracions finals .....	60
CONCLUSIONS .....	63
REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES .....	65

**ÍNDIX DE TAULES I FIGURES**

Figura 1: El virus varicel·la zòster.....	10
Figura 2: Varicel·la .....	11
Figura 3: Radiologia simple de pneumònia varicel·losa .....	12
Figura 4: Fisiopatologia de la infecció pel VVZ .....	13
Figura 5: Evolució del número de casos de meningitis, encefalitis i mielitis pel VVZ.....	30
Taula 1: Mostres remeses al laboratori de Microbiologia per despistatge d'ISNC pel VVZ i percentatge de positivitat .....	31
Figura 6: Distribució per estacions dels casos d'ISNC pel VVZ .....	32
Taula 2: Resum dels casos d'infecció del SNC pel VVZ .....	37
Taula 3: Presentació clínica .....	43
Taula 4: Característiques del LCR .....	44
Figura 7: Incidència de varicel·la a Espanya 1997-2007.....	47
Figura 8: Incidència acumulada de varicel·la a Espanya fins a la setmana 18 i fins a final d'any (2006-2011).....	48
Figura 9: Incidència de varicel·la a Catalunya en les setmanes 13-18 (2006-2011).....	49
Figura 10: Comparativa de la incidència de varicel·la l'any 2011 vs la mediana 2006-2010 a Catalunya i Espanya (setmanes 13-18) .....	50
Figura 11: Ingressos per varicel·la i zòster a Espanya 1997-2007.....	52

## **ABREVIATURES**

ADA: adenosin desaminasa

ADN: àcid desoxiribonucleic

dl: decilitre

g/L: grams per litre

GOS: Glasgow outcome scale

h: hores

HUGTiP: Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

HSV: virus herpes simple

HZ: herpes zòster

ID: immunodepressió

Ig: immunoglobulines

Kg: kilogram

L: litre

LCR: líquid cefaloraquidi

mg: mil·ligrams

mmol: mil·limols

PCR: reacció en cadena de la polimerasa

RM: ressonància magnètica

Sd: síndrome

SNC: sistema nerviós central

SIDA: síndrome d'immunodeficiència adquirida

TC: Tomografia computeritzada

VO: via oral

VVZ: virus varicel·la-zòster

**En les taules:**

D: dona

H: home

P: proteïnes

G: glucosa

L: limfòcits

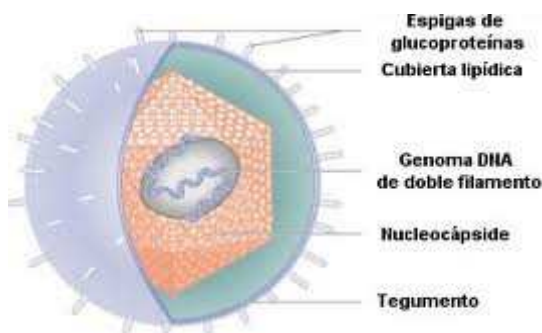
Leu: leucòcits

## **INTRODUCCIÓ**

## El virus varicel·la zòster

El virus varicel·la zòster (VVZ) forma part de la família Herpesviridae. Es tracta d'una família de virus ADN envoltats de doble cadena que inclou també els virus Herpes simple tipus 1 i 2, el Citomegalovirus, el virus d'Epstein-Barr i els Herpesvirus 6, 7 i 8.

*Figura 1. El virus varicel·la zòster*



## Varicel·la

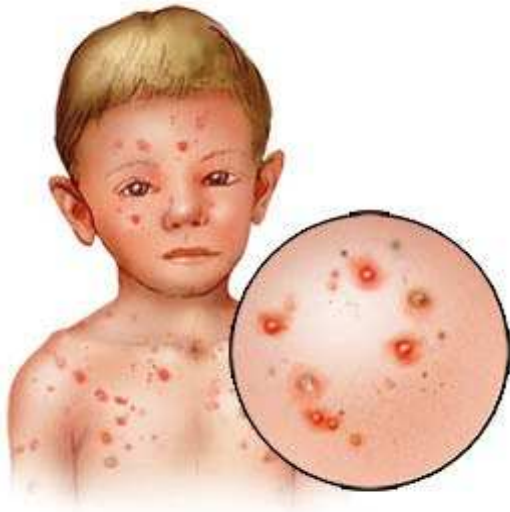
La varicel·la és una malaltia molt contagiosa fruit de la infecció primària pel VVZ que acostuma a aparèixer els primers anys de vida. Als 5 anys un 50% dels nens presenten anticossos enfront del VVZ i als 15 anys d'edat aquest percentatge supera el 90%<sup>1</sup>.

El seu període d'incubació és de 10-21 dies i es considera que l'afectat és contagiós des de 48h abans d'iniciar l'exantema fins que totes les lesions estan en fase de crosta. El VVZ es transmet de persona a persona mitjançant el contacte amb les lesions cutànies o les secrecions nasofaríngies i els humans són els únics reservoris coneguts. Quan entra a una família té una taxa d'infecció secundària en els membres susceptibles del 60-100%<sup>2-5</sup> i els casos secundaris acostumen a ser més greus que els primaris<sup>3</sup>.



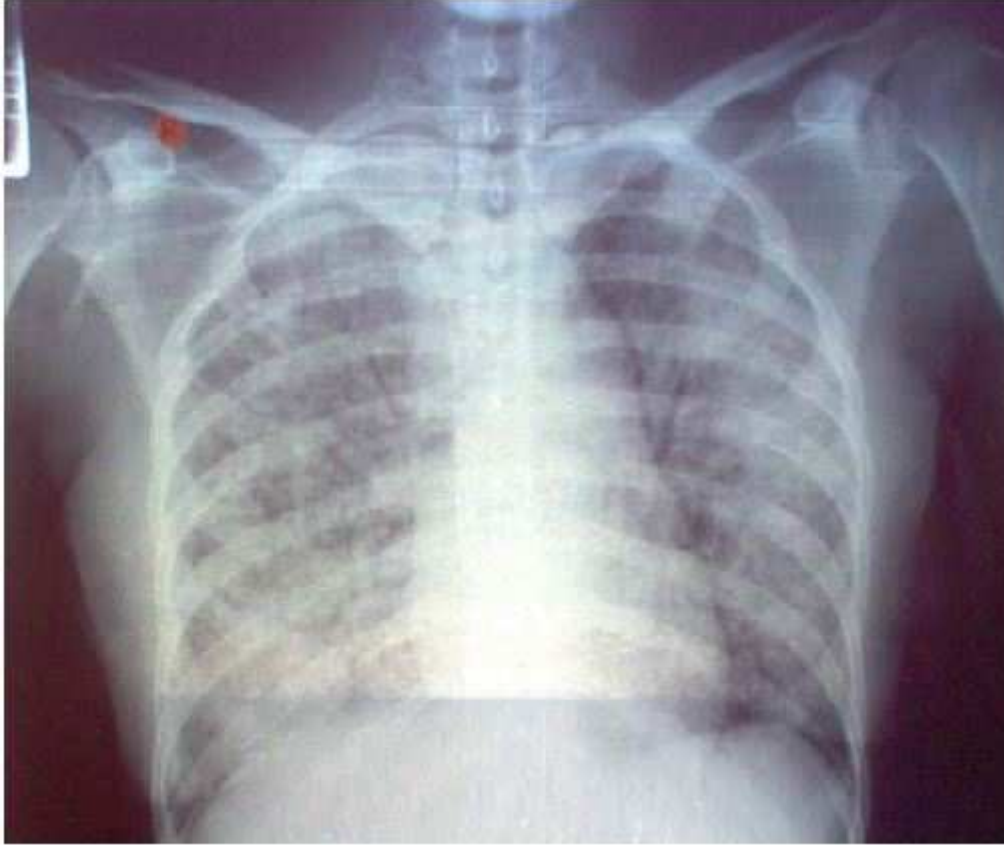
La manifestació clínica fonamental és l'aparició d'un exantema pruriginós generalitzat en forma de vesícules que pot estar precedit d'un quadre catarral en forma de febre, malestar general i odinofàgia.

*Figura 2. Varicel·la*



La varicel·la es pot complicar, sobretot en els nadons, en els adults i en els pacients immunodeprimits. Les complicacions cutànies més freqüents són per sobreinfecció bacteriana. En els adults, la complicació més habitual és la pneumònia varicel·losa, que té una mortalitat considerable sobretot en l'hoste immunodeprimit. Es tracta d'una pneumònia bilateral amb patró intersticial, sovint micronodulillar.

*Figura 3. Radiologia simple de pneumònia varicel·losa*



L'altre gran grup de complicacions són les neurològiques, que tractarem més endavant.

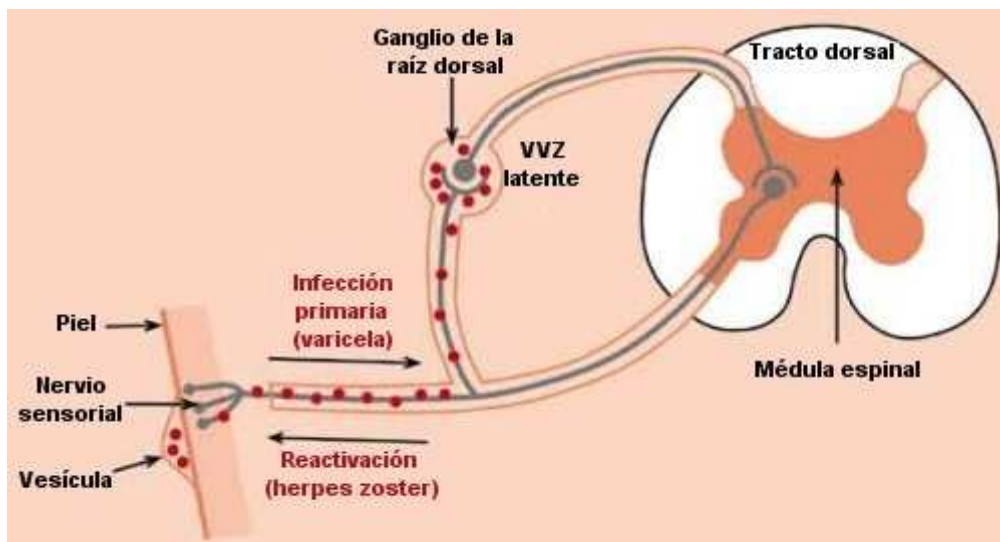
En els adults es recomana iniciar el tractament durant les primeres 24h amb Aciclovir oral que s'administrarà a dosis de 800 mg 5 cops al dia durant 5 dies. En el cas de la pneumònia, en les complicacions neurològiques o en el pacient immunodeprimit el tractament es fa amb Aciclovir intravenós a dosi de 10 mg/Kg/8h.

En els països on s'ha introduït la vacuna de la varicel·la, la epidemiologia ha canviat de forma radical amb una reducció dels casos, de les hospitalitzacions i de la mortalitat superior al 80%<sup>6</sup>.

## Herpes zòster

Després de la primoinfecció, el VVZ queda acantonat als ganglis de les arrels dorsals de la medul·la espinal. Les reactivacions posteriors, que es donen en el 15-20% dels casos, seran en forma d'herpes zòster<sup>7</sup>, una erupció vesiculosa dolorosa, aquest cop de distribució metamèrica. La complicació més habitual de l'herpes zòster és la neuràlgia postherpètica. En el cas de l'herpes zòster, el tractament es fa amb l'objectiu de reduir la durada i la intensitat de la neuràlgia postherpètica i es recomana Aciclovir 800 mg 5 cops al dia, Valaciclovir 1g 3 cops al dia o Famciclovir 500 mg 3 cops al dia durant 7 dies. Convé iniciar el tractament durant les primeres 72h d'aparició de l'exantema.

*Figura 4. Fisiopatologia de la infecció pel VVZ*



## **Complicacions neurològiques de la infecció pel VVZ**

### ***Concepte de meningitis asèptica i encefalitis***

Parlem de meningitis asèptica quan un pacient amb un quadre clínic compatible amb meningitis i un líquid cefaloraquidi (LCR) patològic, presenta el cultiu bacterià d'aquest LCR negatiu. En aquest LCR sovint hi ha un predomini de limfòcits i per aquest motiu sovint es parla de meningitis limfocitària. En la major part dels casos la determinació de glucosa en el LCR és normal i les proteïnes estan elevades de forma moderada.

Quan hi ha una alteració de la funció cerebral en forma d'alteració de la parla, focalitat motora o sensitiva o trastorn del comportament, parlem d'encefalitis, que correspon a la presència d'un procés inflamatori al parènquima cerebral<sup>8,9</sup>. Es considera que el patró del LCR de les meningitis asèptiques i de les encefalitis és molt similar.

Cal diferenciar la encefalitis de la encefalopatia, on la disfunció cerebral no és deguda a cap alteració del parènquima cerebral si no que ve mediada per alteracions metabòliques o intoxicacions. També cal diferenciar encefalitis infecciosa de la postinfecciosa o encefalomyelitis deguda a la resposta immunològica a una infecció o una immunització.

La causa més freqüent de meningitis asèptica són els *Enterovirus*, però també són causes conegudes altres virus com l'Herpes simple tipus 2, el VVZ, el virus de la immunodeficiència humana, el virus de la coriomeningitis limfocitària i alguns arbovirus. Les meningitis asèptiques també poden ser degudes a fongs, micobacteris, alguns medicaments, sobretot l'ibuprofè, i neoplàsies entre d'altres, o correspondre a meningitis bacterianes parcialment tractades.

***Infeccions del SNC pel VVZ*****Meningitis i encefalitis**

Als anys 80 es va descriure un quadre d'encefalitis o encefalopatia rara, greu, que s'associava a la varicel·la o al zòster en pacients immunocompetents<sup>10</sup>. La majoria de casos d'encefalopatia en els nens després de patir la varicel·la corresponien a la Síndrome de Reye o a encefalomielitis, una complicació postinfecciosa que també poden presentar altres virus.

No obstant, el VVZ pot infectar el SNC. En la infecció primària les complicacions són molt rares i sobretot corresponen a un quadre de bon pronòstic de cerebel·litis. La reactivació del VVZ s'ha associat a diferents complicacions neurològiques: neuràlgia postherpètica, mielitis, arteritis granulomatosa de gran vas, encefalitis de petit pas i meningitis asèptica<sup>11</sup>. A més, fins un 40% de pacients amb HZ podrien presentar una meningitis subclínica<sup>12</sup>.

Malgrat la baixa freqüència de complicacions a nivell del SNC de la infecció pel VVZ, el VVZ era la primera causa vírica de meningitis, encefalitis i mielitis i el responsable del 29% dels casos abans de la vacunació<sup>13</sup>. La introducció de la vacuna ha reduït de forma dràstica les complicacions i la mortalitat pel VVZ<sup>14</sup> però no s'ha establert encara l'impacte a nivell d'infecció del SNC<sup>15</sup>. Actualment es considera que VVZ i VHS-2 serien les dos primeres causes d'encefalitis<sup>16-18</sup> i alguns treballs situen VVZ com una de les tres etiologies més habituals de meningitis asèptica juntament amb Enterovirus i VHS-1<sup>18</sup>.

La detecció del VVZ als vasos sanguinis a nivell del SNC ha permès conèixer la patogènia de les diferents infeccions del SNC pel VVZ. La encefalitis pel VVZ en el pacient immunocompetent és secundària a una arteritis granulomatosa de grans vasos que de forma habitual es presenta en forma d'accident vascular cerebral setmanes o mesos després d'un zòster de distribució trigeminal contralateral en un pacient de més de 60 anys d'edat. En el pacient immunodeprimit, la encefalitis correspon a una afectació dels petits vasos<sup>10</sup>. Amb l'increment del número de pacients immunodeprimits per Sida, o secundari a un transplantament o a neoplàsia, la encefalitis de petit vas ha passat a ser la complicació a nivell de SNC més habitual del VVZ. Es tracta d'un quadre progressiu setmanes després d'un zòster i que sol presentar un mal pronòstic. La RM sol mostrar infarts bilaterals amb predomini de lesions a substància blanca isquèmiques o desmielinitzants. Alguns autors afirmen que aquesta encefalitis podria cursar més habitualment sense rash cutani que no pas la de gran vas<sup>10</sup>.

De tota manera, existeixen treballs que qüestionarien aquesta divisió. En una sèrie de 30 pacients amb vasculopatia cerebral pel VVZ es va veure que el 50% dels pacients presentaven afectació simultània d'artèries de petit i de gran calibre i que els pacients immunodeprimits podien presentar tant afectació de petit com de gran vas o mixta<sup>19</sup>.

La meningoencefalitis pel VVZ es sospita davant la presència de varicel·la o HZ concurrents<sup>20</sup> encara que en algunes sèries s'han descrit casos sense lesions cutànies.

El mètode clàssic per diagnosticar les infeccions víriques del SNC és el cultiu viral. La seva baixa sensibilitat, i sobretot el temps que es necessita han fet que hagi deixat pas a altres tècniques més noves.

L'amplificació mitjançant reacció en cadena de la polimerasa del DNA o RNA específics dels virus en el LCR és el mètode d'elecció en l'actualitat pel diagnòstic de

les meningitis víriques. En la pràctica clínica habitual es sol utilitzar la PCR per Enterovirus i la PCR pels virus Herpes, incloent herpes simple 1 i 2, VVZ, CMV i virus d'Epstein-Barr.

Pel diagnòstic d'altres virus com el del Nil Occidental, els estudis serològics són fonamentals. Aquest es fa mitjançant la seroconversió de les mostres en sèrum, en fase aguda i a les 2-4 setmanes, o mitjançant la detecció d'IgM o de títols més elevats en el LCR. La determinació d'anticossos al sèrum té menys utilitat pels virus amb alta seroprevalença com el VVZ i la resta dels virus de la família Herpes. Pel diagnòstic de la infecció del SNC pel VVZ es poden utilitzar tècniques de PCR o serològiques en el LCR.

Respecte al tractament, a diferència de la majoria de meningitis virals, en les que el tractament és simptomàtic, les infeccions del SNC pel VVZ tenen un tractament antivíric, l'aciclovir. La dosi habitual és de 30mg/Kg/dia repartits en 3 dosis per via endovenosa durant 10-14 dies<sup>9,21</sup>. També s'ha utilitzat amb èxit el ganciclovir i s'ha de considerar com una alternativa<sup>22</sup>. Es pot contemplar finalitzar la pauta amb aciclovir oral (800 mg 5 cops al dia) o famciclovir (500 mg 3 cops al dia) o valaciclovir (1000mg 3 cops al dia) fins completar 14 dies. S'ha proposat l'ús dels esteroides en les infeccions greus per VVZ<sup>23</sup> però no hi ha prou evidència per a la seva recomanació.

### **Mielitis**

La mielitis pot complicar la varicel·la o l'herpes zòster, habitualment una o dues setmanes després de l'aparició del rash<sup>10</sup>. Clínicament es caracteritza per la presència d'una paraparèsia amb un nivell sensitiu i alteració del control esfinterià. El LCR sol ser normal o mostrar una pleocitosi discreta i la RM mostra lesions hiperintenses a la

medul·la espinal. En el pacient immunodeprimit la mielopatia acostuma a ser més insidiosa i progressiva, i en ocasions és fatal<sup>10</sup>.



## **JUSTIFICACIÓ**

Al mes d'abril del 2011 va ingressar a l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (HUGTiP) una pacient de 19 anys, sense antecedents remarcables, per un quadre compatible amb meningitis. La malaltia actual havia començat 5 dies abans de l'ingrés en forma de lumbàlgia i nucàlgia, amb aparició posteriorment de cefalea bilateral pulsàtil, fotofòbia i fonofòbia. Havia estat prenent AAS, paracetamol i una dosi única d'ibuprofè de 600 mg. Els dies posteriors la cefalea s'havia fet més intensa i havia presentat un únic vòmit. Ambulatòriament s'havia practicat una TC cranial i una RM que varen resultar normals.

La pacient no havia viatjat en els darrers mesos, no li havia picat cap insecte, no presentava conductes sexuals de risc, no consumia drogues ni havia estat vacunada recentment, no tenia contacte amb rosegadors, no havia pres altres fàrmacs a part dels referits ni havia consumit antibiòtics en cap moment. A la exploració física tan sols destacava una discreta rigidesa de clatell, sense altres alteracions. La pacient no presentava cap lesió cutània. La analítica d'urgències va resultar normal i la punció lumbar va donar sortida a un LCR clar amb una pressió de 10 cm d'H<sub>2</sub>O amb 225 leucòcits (99% limfòcits) i 10 hematies. Les proteïnes varen ser de 1,36 g/L i la glucosa de 2,2 mmol/L. L'ADA va ser de 5,7. En els dies següents es va tenir el resultat dels cultius bacterians del LCR i dels hemocultius, de la citologia del LCR, de la baciloscòpia LCR, de la bateria de serologies i de l'estudi immunològic. Tots ells varen ser negatius. Ens trobàvem doncs davant un quadre clínic compatible amb una meningitis asèptica i sense cap dada epidemiològica ni cap resultat que orientés cap a un diagnòstic específic.

Poc després es va saber el resultat de les tècniques de PCR en LCR. No es varen detectar *Enterovirus* però la PCR pel VVZ va ser positiva. Estàvem doncs davant una

meningitis pel VVZ. Els llibres de text clàssics diuen que “*la meningoencefalitis pel VVZ es sospita davant la presència de varicel·la o HZ concurrents*”.

Durant el mes d'abril es varen veure altres dos casos de meningoencefalitis pel VVZ a l'HUGTiP. Tan sols un dels tres pacients presentava lesions cutànies compatibles amb herpes zòster.

Per una banda, l'associació inusual de tants casos d'infecció del SNC pel VVZ en tant curt espai de temps, i per l'altra, l'absència de lesions cutànies en la majoria dels casos, que acostuma a ser la clau diagnòstica, ens va portar a revisar els casos d'infecció del SNC pel VVZ al nostre centre.

## **HIPÒTESIS**

- **S'ha incrementat la incidència d'infeccions del SNC pel VVZ**
- **Existeix una proporció important de pacients amb meningitis pel VVZ que no presenten lesions cutànies**

## **OBJECTIUS DEL TREBALL**

- **Determinar si s'ha incrementat la incidència d'infeccions del SNC pel VVZ**
- **Determinar la proporció de pacients amb infecció del SNC que presenten lesions cutànies**

## **METODOLOGIA**



Anàlisi retrospectiva de les històries clíniques dels pacients adults diagnosticats d'una infecció del SNC pel virus varicel·la zòster (VVZ) a l'HUGTiP en el període comprés entre gener del 2006 i abril del 2011. S'inclouen tots els pacients adults amb clínica neurològica i diagnòstic microbiològic d'infecció del SNC pel VVZ, bé per PCR, bé per serologia en el LCR. En el nostre hospital no es practiquen estudis serològics de forma habitual pel VVZ al LCR i de forma rutinària es realitza una tècnica de PCR de la família Herpes que inclou el virus herpes simple tipus 1 i 2, CMV, virus d'Epstein-Barr, VVZ i Herpes tipus 6 (Multiplex nested PCR, Durviz) a tots els pacients amb meningitis asèptica, amb encefalitis i amb mielitis.

L'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol és un hospital d'alt nivell de complexitat que disposa de 600 llits i és el de referència per una població de 800.000 habitants.

Es recullen edat, sexe, data del diagnòstic, antecedents patològics incloent varicel·la i herpes zòster, existència d'immunosupressió o immunosenectut<sup>24-25</sup>, vacunació en front del VVZ, contacte amb pacients amb varicel·la o zòster i dades clíniques referents a la malaltia actual, dades biològiques, exploracions radiològiques, tractament i evolució.

Per la evolució es considera la escala Glasgow Outcome Scale (GOS) en la que I equival a mort, II a estat vegetatiu, III a seqüeles greus, IV a seqüeles lleus-moderades i V a recuperació total.

## **RESULTATS**

## **Epidemiologia**

Durant el període d'estudi es varen diagnosticar 12 infeccions del SNC pel VVZ en adults, que corresponen a 5 meningitis, 5 encefalitis i 2 mielitis. En el mateix període es va diagnosticar un cas en edat pediàtrica. En la Figura 5 es poden observar els diagnòstics d'infecció del SNC pel VVZ separats per la patologia específica al llarg del període d'estudi. Destaca l'associació de casos en els dos darrers anys, sobretot a expenses dels diagnòstics de meningitis.

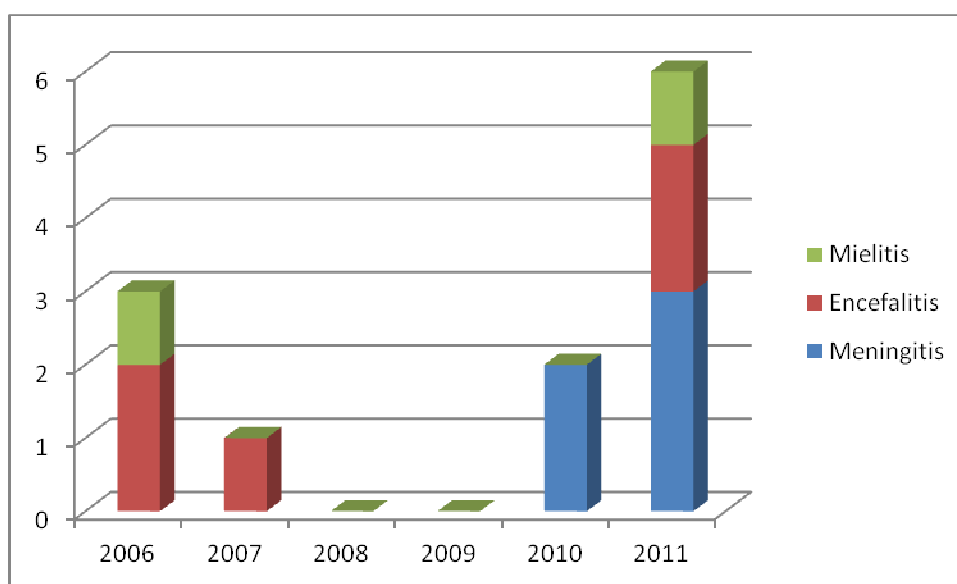
En la Taula 1 queden recollides el número de mostres remeses al laboratori de Microbiologia de l'HUGTiP per investigació de l'ADN del VVZ en LCR i el percentatge de positivitat al llarg del període d'estudi. S'han practicat un total de 404 determinacions. El número anual de mostres remeses ha oscil·lat entre 52 i 105 sense una clara tendència. Han estat positives 12 (2,97%). El percentatge de positivitat s'ha incrementat en els últims dos anys i sobretot en el primer trimestre del 2011, en el que el 21,7% de les mostres han estat positives.

Respecte a l'estació de l'any, el 16,7% dels casos es varen diagnosticar a l'hivern, el 58,3% a la primavera, el 25% a l'estiu i cap a la tardor (Figura 6). Mentre les encefalitis i les mielitis no semblen presentar cap patró estacional, el 80% de les meningitis es varen presentar durant la primavera.

## **Dades demogràfiques**

L'edat mitjana dels pacients adults amb infecció del SNC pel VVZ va ser de 55,9 anys amb un rang de 19 a 85 anys. En 7 casos les afectades eren dones (58,3%). L'edat mitjana de les dones va ser de 57,7 anys i la dels homes de 53,4 anys.

*Figura 5. Evolució del número de casos de meningitis, encefalitis i mielitis per VVZ*

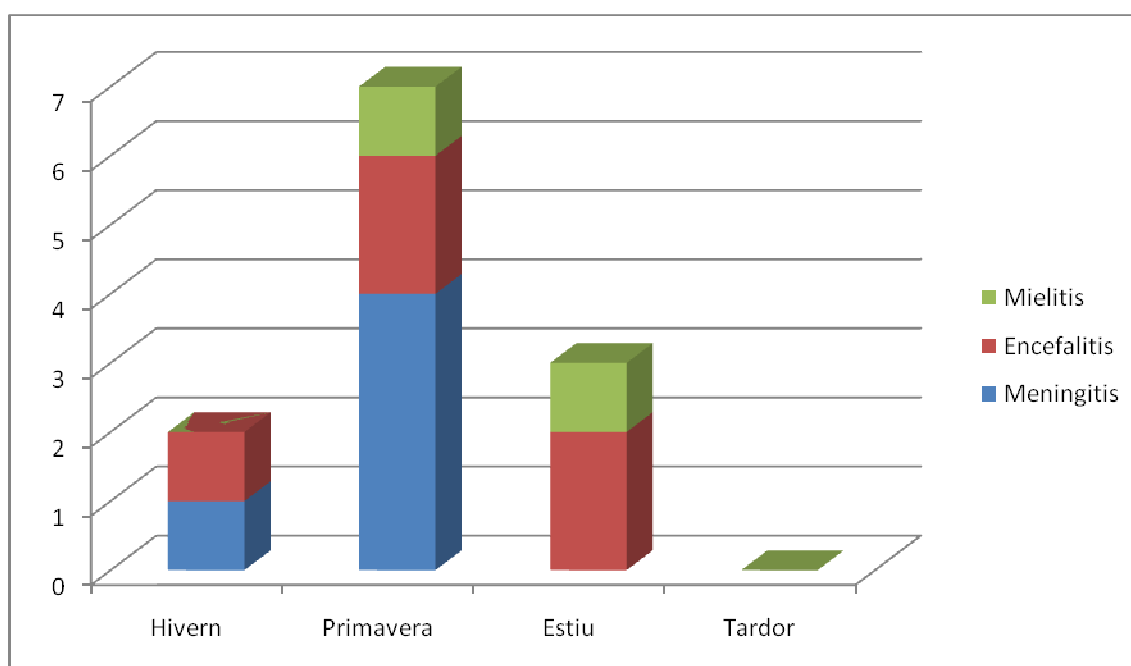


*Taula 1. Mostres remeses al laboratori de Microbiologia per despistatge d'ISNC pel VVZ i percentatge de positivitat*

ANY	MOSTRES POSITIVES/MOSTRES TOTALS	PERCENTATGE
2006	3/105	2,9
2007	1/65	1,5
2008	0/52	0
2009	0/74	0
2010	3/85	3,5
2011*	5/23	21,7

\*primer quadrimestre

*Figura 6. Distribució per estacions dels casos d'ISNC pel VVZ*



## **Antecedents**

En la Taula 2 es presenta de forma esquemàtica els antecedents i la presentació clínica de cada cas.

El 83,3% dels pacients referien haver passat la varicel·la durant la seva infantesa. Tan sols es va determinar l'estat serològic en front del virus en 2 d'ells, i ambdós presentaven anticossos IgG en front del VVZ.

Cap dels pacients havia rebut la vacunació contra la varicel·la.

El 25% dels pacients presentaven algun tipus d'immunosupressió que corresponia en un cas a SIDA, en un altre a neoplàsia hematològica i en un altre a la pressa crònica d'esteroides. El 41,7% dels pacients complien criteris d'immunosenectut<sup>24,25</sup>, el declivi de la immunitat cel·lular específica en front del VVZ que aconsegueix en els majors de 60 anys.

Tots els casos d'encefalitis i mielititis complien criteris d'immunodepressió o immunosenectut. Els 4 pacients que no complien aquests criteris varen desenvolupar meningitis.

Una tercera part dels pacients referia haver estat en contacte recentment amb pacients amb lesions cutànies de VVZ. En dos casos de varicel·la i en altres dos per herpes zòster. Es tractava de 3 pacients amb meningitis i 1 amb mielititis.

## **Presentació clínica**

Respecte a la presentació clínica, el 50% dels casos va presentar cefalea, el 33,3% nàusees o vòmits i el 25% febre. El 50% dels pacients presentaven rigidesa de clatell i el 25% focalitat neurològica de via llarga que corresponien a paraparèsia en dos casos i

hemiparèsia dreta en 1 cas. El 25% del casos presentaven algun grau de deteriorament de la conducta, un 16,7% alteracions de la parla i un 8,3% varen presentar convulsions. El 58,3% presentaven lesions cutànies, que corresponien a dos casos d'herpes zòster de branques del trigemin, dos de cervicals i dos de toràcics. Tan sols en 1 cas s'observaven lesions compatibles amb varicel·la. Es tractava d'una pacient d'origen guineà que no havia patit la varicel·la en la seva infantesa.

### **Exploracions complementàries**

Respecte a les exploracions complementàries destacava la presència d'un recompte leucocitari sanguini normal en el 83,3% dels casos i leucopènia en el 16,7%.

El líquid cefaloraquidi va mostrar alteracions en tots els casos i en 11 casos (91,7%) va presentar pleocitosi. Va correspondre a un líquid clar en tots ells amb un promig de 188 leucòcits (rang 0-680), que en tots els casos eren de predomini limfocitari i amb una glucorràquia mitjana de 77,4 mg/dl (30-177). La determinació de proteïnes va ser de 1,42 g/L (0,05-4,7). La Taula 4 inclou les troballes del LCR segons el diagnòstic. Els pacients amb meningitis tenien més leucòcits i amb més freqüència superaven els 100 leucòcits/ml que els pacients amb encefalitis, i presentaven nivells de glucorràquia més baixos i amb més freqüència presentaven nivells de proteinoràquia superiors a 1 g/L.

Les mielitis presentaven característiques del LCR intermèdies entre les de les meningitis i les encefalitis.

En 10 casos es va practicar TC cranial, que va ser normal en el 90% dels casos. En un cas es va observar una imatge nodular a càpsula externa dreta.



Es va practicar RM cerebral en 10 pacients. En el 50% va resultar normal. Es va observar captació de les meninges en un 20% dels casos, desmielinització en un altre 20%, imatges nodulars múltiples a ambdós hemisferis compatibles amb vasculitis en un altre cas, i desmielinització subcortical a ambdós lòbuls temporals amb hipercaptació parietal dreta en un cas.

La RM medul·lar va mostrar signes d'aracnoïditis en un cas i captació de contrast de les arrels de la cola de cavall en un altre.

### **Tractament**

Tots els pacients varen rebre tractament amb aciclovir endovenós entre 10 i 21 dies, i tres d'ells varen seguir amb tractament oral, dos amb valaciclovir i un amb aciclovir.

### **Evolució**

El 83,3% dels casos es varen recuperar sense cap seqüela (GOS V), el 8,3% va presentar seqüeles lleus (GOS IV) i el 8,3% moderades (GOS III). Aquests dos pacients corresponien al dos casos de mielit.

La mortalitat va ser nul·la.

### **Diferències de presentació entre meningitis, encefalitis i mielit**

A la Taula 3 està reflectida la presentació clínica dels pacients segons el diagnòstic. En comparar els grups de meningitis i encefalitis destaca la presència d'algunes diferències significatives. Els pacients amb meningitis tenien una edat inferior als que patien una

encefalitis i majoritàriament referien contacte recent amb pacient amb varicel·la o HZ, a diferència del que succeïa amb els pacients amb encefalitis. Respecte a la presentació clínica destaca la presència de lesions cutànies pel VVZ en tots els casos d'encefalitis i en cap dels casos de meningitis. Malgrat tan sols el 20% dels pacients amb encefalitis presentaven immunodepressió, el 80% restant complirien criteris d'immunosenectut. En el grup de pacients que havien desenvolupat les meningitis no hi va haver cap d'immunodeprimit i tan sols 1 complia criteris d'immunosenectut.

Respecte a les mielitis, cal destacar que en tots dos casos es tractava de pacients immunodeprimits, que tots dos presentaven lesions cutànies i la existència de seqüeles en tots dos.

Taula 2: Resum dels casos d'infecció del SNC pel VVZ

Nº	Edat (anys)	Sexe	ID	Antecedent varicel·la/ Vacunació	Contacte pacient VVZ	Presentació clínica	Lesions cutànies	Punció lumbar	Radiologia	GOS	DIAGNÒSTIC
1	19	D	No	Sí/No	Sí (Zòster)	Cefalea, nàusees, vòmits, rigidesa de clatell	No	Clar  225 leu  (99%L)  G 39mg/dl  P 1,36 g/L	TC normal  RM normal	5	Meningitis
2	61	H	No	Sí/No	No	Cefalea	No	Clar  290 leu  (99%L)  G 30mg/dl  P 4,7 g/L	TC normal  RM:  realçament  leptomeningi	5	Meningitis

3	76	D	No	Sí/No	No	Alteració conducta, rigidesa de clatell	Zòster cervical	Clar  31 leu (99%L) G 177 mg/dl P 0,05g/L	TC normal	5	Encefalitis
4	36	D	No	Sí/No	Sí (Varicel·la)	Cefalea, nàusees, vòmits	No	Clar  372 leu (99%L) G 41 mg/dl P1,9 g/L	TC normal RM normal	5	Meningitis
5	85	D	No	Sí/No	No	Al·lucinacions	Zòster branca oftàlmica trigemin	Clar  16 leu (96%L) G 151 mg/dl P 0,67	TC normal RM normal	5	Encefalitis

6	56	D	Sí*	Sí/No	No	Paraparèsia	Zòster a tòrax	Clar 30 leu (88%L) G 60mg/dl P 0,87g/L	RM medul·lar: aracnoiditis	4	Mielitis
7	24	H	No	Sí/No	Sí (Zòster)	Febre, cefalea, nàusees i vòmits, rigidesa clatell	No	Clar 102 leu (95%L) G 68 mg/dl P 0,69	TC normal	5	Meningitis
8	60	H	No	No/No	No	Febre, cefalea, nàusees i vòmits	No	Clar 680 leu (94%L) G 62mg/dl P 1,08g/L	TC normal RM normal	5	Meningitis

9	80	H	No	Sí/No	No	Cefalea, rigidesa de clatell, alteració de la parla	Zòster cervical C2- C3	Clar 130 leu (75L) G 98 mg/dl P 1,5 g/L	TC normal RM: desmielinitz ació temporal i captació meninges parietal D	5	Encefalitis
10	80	D	No	Sí/No	No	Afàsia, hemiparèsia D	Zòster branca maxil·lar trigemin	LCR clar amb pleocitosi limfocitària	Tc i RM normals	5	Encefalitis

11	42	H	Si <sup>1</sup>	Si/No	No	Febre, alteració de la conducta, crisis comicials	Zòster toràcic	Clar  1 leu  G 55 mg/dl  P 6,1g/L	TC: lesió  d'1,5 cm a substància blanca de càpsula externa D;  RM:  múltiples nòduls compatibles  amb vasculitis de petit vas	5	Encefalitis
----	----	---	-----------------	-------	----	---	----------------	---	---	---	-------------

12	52	D	Si <sup>2</sup>	No/No	Sí (Varicel·la)	Paraparèsia i rigidesa de clatell	Varicel·la	Clar  192 leu (90%L) G 70 mg/dl P 2,17 g/L	TC normal;  RM cerebral: desmielinitz. periventricu.  RM medul·lar: Captació contrast cola cavall.	3	Mielitis
----	----	---	-----------------	-------	--------------------	---	------------	---	---	---	----------

\*leucèmia

<sup>1</sup> SIDA<sup>2</sup> Esteroides



Taula 3. Presentació clínica

<b>VARIABLES</b> <b>(%)</b>	<b>MENINGITIS</b> <b>(n=5)</b>	<b>ENCEFALITIS</b> <b>(n=5)</b>	<b>MIELITIS</b> <b>(n=2)</b>	<b>P</b> <b>MvsE</b>
<b>Edat (anys)</b>	40	72,6	54	0,02
Sexe masculí	60	40	0	NS
Immunodepressió	0	20	100	NS
Immunosenectut	20	80	0	0,05
<b>Immunodepressió o immunosenectut</b>	20	100	100	0,01
Varicel·la prèvia	80	100	50	NS
Vacunació varicel·la	0	0	0	NS
<b>Contacte VVZ</b>	60	0	50	0,04
Febre	40	0	20	NS
<b>Cefalea</b>	100	20	0	0,01
<b>Nàusees/vòmits</b>	80	0	0	0,01
<b>Lesions cutànies</b>	0	100	100	0,001
Rigidesa clatell	40	40	50	NS
Focalitat neurològica	0	20	100	NS
GOS = 5	100	100	0	NS

Taula 4. Característiques del LCR

<b>VARIABLES</b> <b>(%)</b>	<b>MENINGITIS</b> <b>(n=5)</b>	<b>ENCEFALITIS</b> <b>(n=5)</b>	<b>MIELITIS</b> <b>(n=2)</b>	<b>P</b> <b>MvsE</b>
<b>Leucòcits (n)</b>	333,8	44,5	111	0,03
<b>Leucòcits &gt;100</b>	100	20	50	0,01
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	48	120,25	65	0,02
<b>Glucosa &lt; 45 mg/dl</b>	60	0	0	0,04
<b>Proteïnes (g/L)</b>	1,95	0,71	1,52	NS
<b>Proteïnes &gt; 1</b>	80	20	50	0,05

## **DISCUSSIÓ**

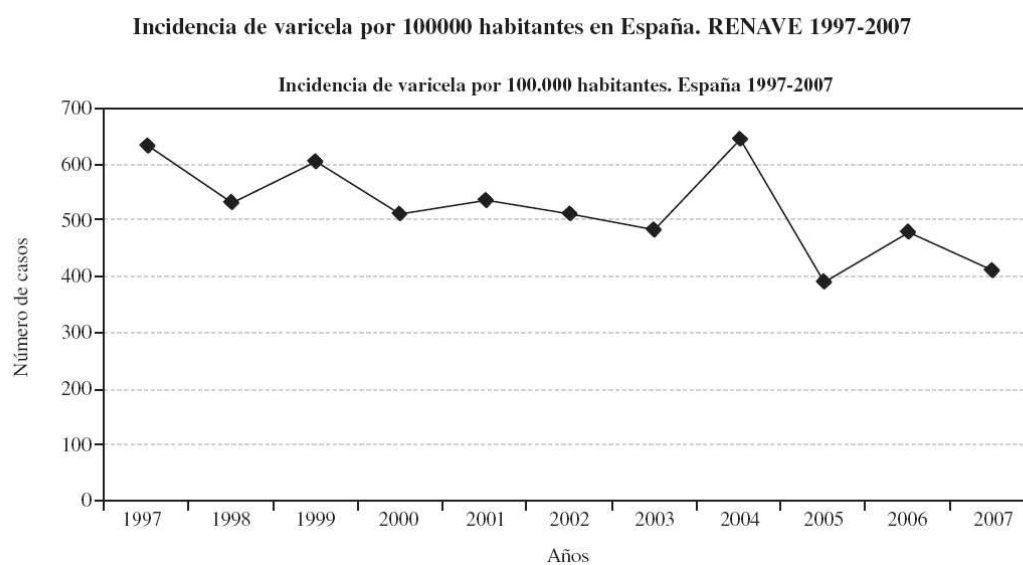
## **Epidemiologia**

En el nostre treball sembla observar-se un increment en el número d'infeccions del SNC pel VVZ en els darrers dos anys, i sobretot en el primer trimestre del 2011, i s'acumulen 4 casos entre les setmanes 14 i 16 de l'any 2011. L'associació de casos sembla sobretot deguda als diagnòstics de meningitis, que en sumen 5 en els darrers 16 mesos quan no se n'havia diagnosticat cap en els 4 anys anteriors. Tenint en compte que el número de mostres remeses al laboratori no ha augmentat en els darrers anys, no sembla haver-se incrementat la sospita. Tampoc es pot atribuir a un canvi de sensibilitat de la tècnica, doncs ha estat la mateixa durant tot l'estudi. En canvi, el percentatge de mostres positives sí s'ha incrementat de forma exponencial i fa pensar en un augment de la incidència de la malaltia. No hi han treballs que estudiïn la incidència d'ISNC pel VVZ en els darrers anys i ens hem de conformar amb la evolució de la incidència de varicel·la.

Estudis epidemiològics mostren que la incidència a Espanya de varicel·la entre els anys 1997 i 2007 tendia cap a la disminució, havent passat dels 630 casos per 100.000 habitants l'any 1997 als 400 casos/100.000 habitants el 2007<sup>1</sup> (Figura 7). En altres països de clima temperat la incidència anual se situa entre el 1300 i 1600 casos/100.000 habitants i any<sup>6</sup>.

En la Figura 8 es presenta la incidència acumulada de varicel·la a Espanya fins a la setmana 18, que coincidiria amb el primer trimestre, dels anys 2006-2011. No s'observa un increment de la incidència en l'any 2011.

En canvi, a Catalunya sí que s'observa un increment de la incidència de varicel·la en les setmanes 13-18 dels anys 2010 i 2011 respecte als anys anteriors (Figures 9 i 10).

*Figura 7. Incidència de varicel·la a Espanya 1997-2007*

*Figura 8. Incidència acumulada de varicel·la a Espanya fins a la setmana 18 i fins a final d'any (2006-2011)*

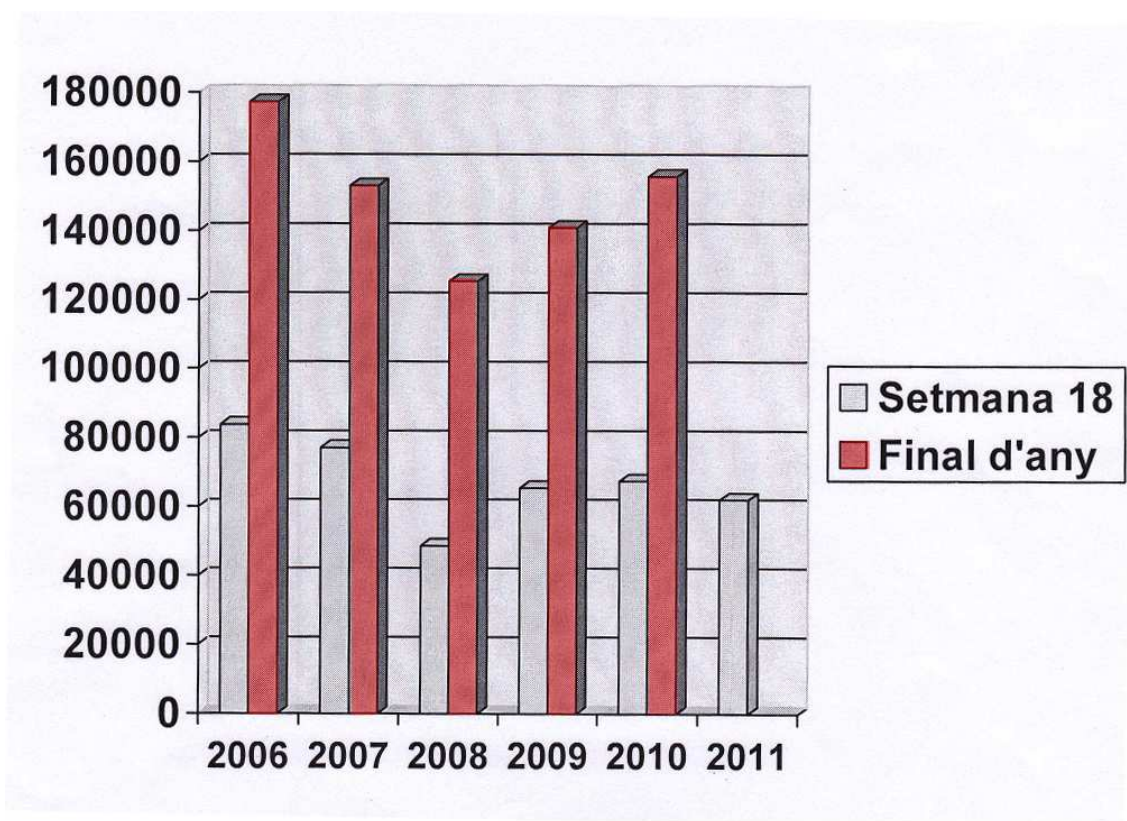


Figura 9. Incidència de varicel·la a Catalunya en les setmanes 13-18 (2006-2011)

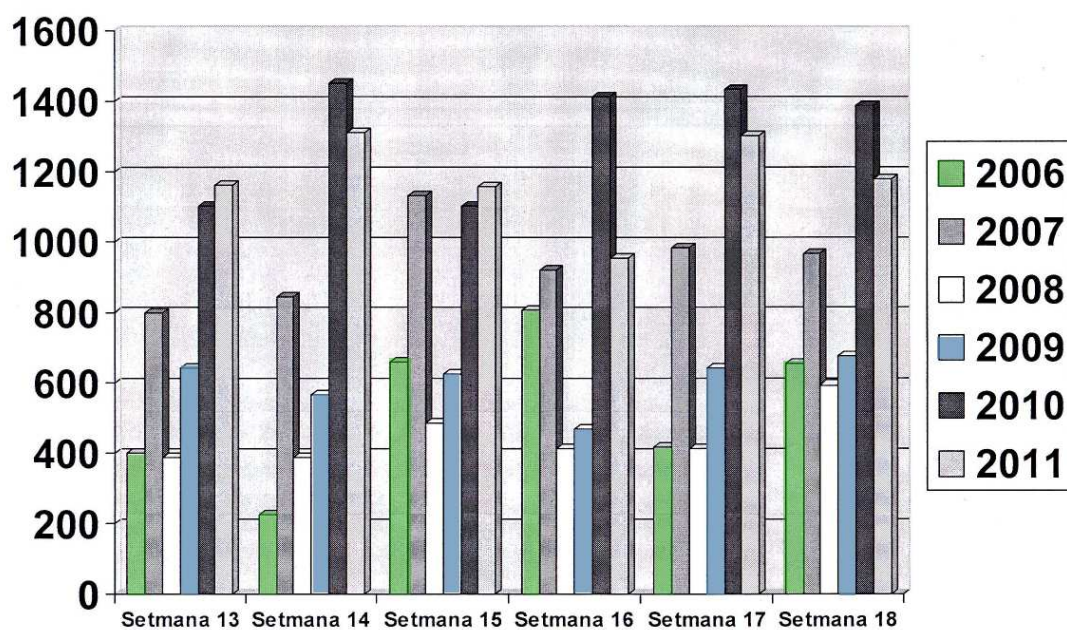
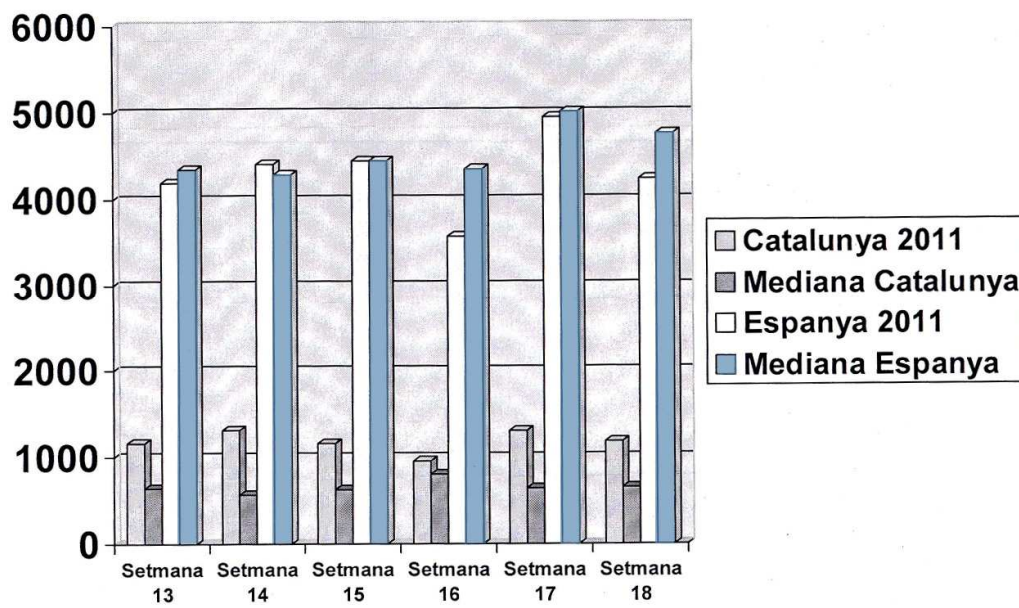


Figura 10. Comparativa de la incidència de varicel·la l'any 2011 vs la mediana 2006-2010 a Catalunya i Espanya (setmanes 13-18)



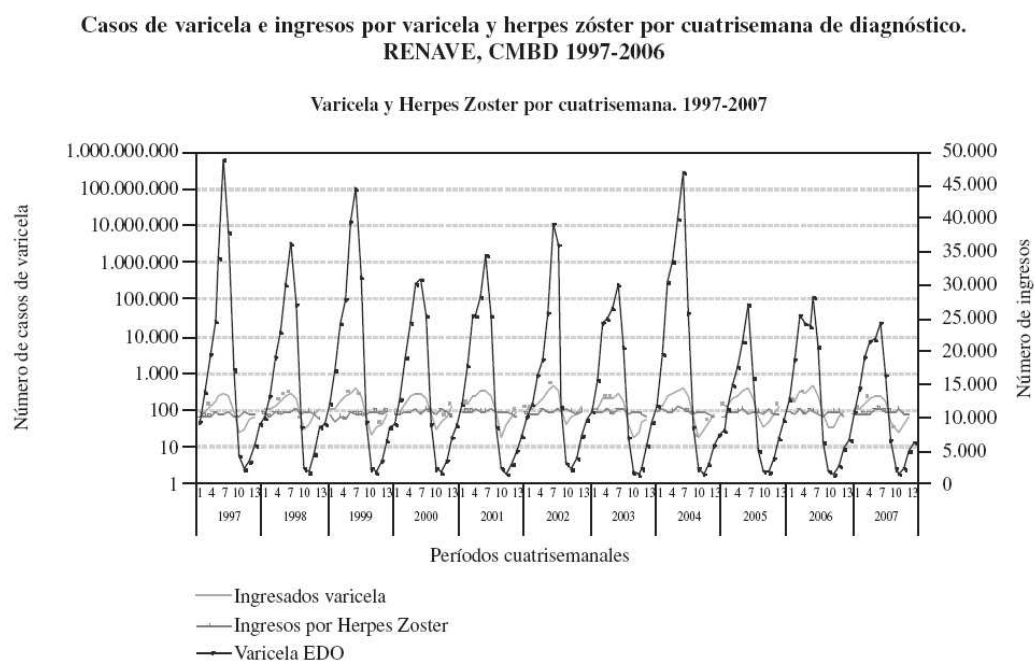


En tot cas l'increment d'incidència d'ISNC pel VVZ i de varicel·la observat al nostre mitjà els darrers dos anys haurien de ser fets paral·lels atès que les ISNC per aquest virus habitualment corresponen a reactivacions i no a infeccions primàries.

En el nostre treball els casos d'encefalitis es distribueixen de forma uniforme al llarg de les diferents estacions, a excepció de la tardor. En canvi les meningitis predominen als mesos de primavera i de l'hivern. D'altres etiologies de meningitis i encefalitis tenen predilecció per alguna de les estacions. Els enterovirus predominen de forma substancial a l'estiu i la tardor. En general, els Arbovirus, virus que es transmeten per la picada d'un artròpode, també predominen en aquestes estacions. Pel contrari, el virus de la parotiditis i el virus de la coriomeningitis limfocitària predominen a l'hivern i a la primavera. Hi ha una altre grup de virus que reparteixen la seva patologia sense predomini per cap estació. Aquest el cas del VIH i dels Herpes simple tipus 1 i 2. No existeixen sèries prou àmplies fins ara com per establir el patró estacional de les infeccions del SNC pel VVZ.

Crida l'atenció que el patró estacional de la encefalitis coincideix amb el de l'HZ i el de la meningitis amb el de la varicel·la. Mentre el primer no té variació estacional<sup>1,10</sup>, la segona predomina a l'hivern i al principi de la primavera<sup>26</sup> (Figura 11). De fet, en la varicel·la hi ha una influència climàtica notable i als països tropicals, a diferència dels climes temperats, la infecció s'acostuma a adquirir en l'edat adulta<sup>27</sup>. L'únic pacient de la nostra sèrie que va presentar un quadre compatible amb varicel·la concomitant al quadre neurològic va ser una pacient guineana que negava haver presentat varicel·la a la seva infantesa.

Figura 11. Ingressos per varicel·la i zòster a Espanya 1997-2007



## Dades demogràfiques

Els pacients de la nostra sèrie tenien una edat mitjana de gairebé 56 anys, sent la del grup de les meningitis inferior a la del de les encefalitis. Els estudis epidemiològics mostren que malgrat la major incidència d'hospitalització per varicel·la la tenen els pacients de menys de 4 anys d'edat, el grup d'edat en el que els hospitalitzats per varicel·la presenten un major número de complicacions és el de 35-44 anys<sup>1</sup>, i que coincideix amb l'edat del nostre grup de meningitis. La complicació més habitual és la pneumonitis, que afecta al 25,6% dels hospitalitzats i que està clarament associada a l'edat doncs la presenten el 43% dels >14 anys i sols el 9% dels menors. En canvi, tan sols presenta encefalitis el 4,3% dels ingressats, i sobretot els menors de 15 anys (7,1% vs 3,5%)<sup>1</sup>.

La majoria de casos d'herpes zòster s'acostumen a veure a partir dels 50 anys, potser per aquest motiu els pacients amb encefalitis, que en el nostre estudi s'associen a la presència de lesions cutànies d'herpes zòster, tenen una edat superior als que varen patir una meningitis. Aquest fet coincideix amb el que passa amb altres sèries<sup>15</sup>. En aquest sentit cal remarcar el terme immunosenectut, que fa referència al declivi de la immunitat cel·lular específica en front el VVZ que pateixen les persones de > 60 anys d'edat<sup>24,25</sup>.

## Antecedents

La majoria de pacients de l'estudi referia haver presentat la varicel·la a la seva infantesa. Si tenim en compte l'alta seroprevalença de la infecció en el nostre mitjà,

amb més del 90% de positivitat als 15 anys d'edat<sup>1</sup>, el percentatge deu ser encara superior. Tan sols es va determinar però l'estat immunològic enfront del VVZ en dos pacients en els que es va confirmar aquesta afirmació. En tot cas, la manifestació d'haver patit la varicel·la té un alt valor predictiu positiu en el personal sanitari<sup>28,29</sup> i en la població general en edat adulta<sup>30</sup>.

En la nostra sèrie cap pacient referia haver estat vacunat pel VVZ. Al marge de que per edat en el calendari de vacunació de cap d'ells estava inclosa aquesta vacuna, la pràctica totalitat referia haver passat la varicel·la a la infantesa.

Inicialment la vacuna es va indicar sols per pacients immunodeprimits, però des de l'any 1988 al Japó, i des del 1995 a EEUU, Suècia i Alemanya està autoritzada per l'ús general. La majoria d'estimacions consideren que amb una sola dosi s'aconsegueix una protecció del 80-85% per prevenir la varicel·la i un d'un 100% dels casos greus<sup>1,31</sup>. Per a aconseguir la interrupció de la transmissió de la malaltia es considera que s'han d'administrar dues dosis<sup>1,15,32</sup>.

A Espanya, el calendari de vacunació inclou des de l'any 2005 l'administració de la vacuna enfront de la varicel·la entre els 10 i els 14 anys d'edat a tots aquells escolars que no l'hagin rebut anteriorment ni hagin passat la malaltia amb l'objectiu de disminuir la incidència de la malaltia en edats en les que les complicacions poden ser més greus. També es recomana una dosi de vacuna post exposició en el personal sanitari doncs l'exposició nosocomial s'associa a brots<sup>33</sup>.

Ens els països on s'ha introduït la vacuna de la varicel·la s'ha reduït la incidència, han disminuït les complicacions, els ingressos hospitalaris i la mortalitat<sup>6</sup>. La varicel·la dels pacients prèviament vacunats acostuma ser lleu i amb menys de 50 vesícules<sup>34</sup>.

A Espanya està encara per veure l'efecte de la vacunació en la incidència, complicacions i mortalitat de la varicel·la<sup>1</sup>.

Respecte als efectes indesitjables de la vacuna, fins a l'actualitat tan sols s'han descrit 9 casos d'infecció del SNC pel VVZ de la soca vacunal, 8 meningitis i una encefalitis<sup>15</sup>.

Malgrat la varicel·la és més severa en el pacient immunodeprimit, la major part dels casos greus es donen en pacients sans<sup>35</sup> i fins al 70-75% de les morts per varicel·la es donen en pacients sense malalties de base<sup>35,36</sup>.

En la nostra sèrie tan sols una quarta part dels pacients presentava immunodepressió però gairebé la meitat presentava immunosenectut. És de destacar que tots els pacients amb encefalitis i mielitis presentaven una disminució de la immunitat, bé immunosupressió, bé immunosenectut. En canvi cap pacient amb meningitis presentava immunodepressió i tan sols un immunosenectut. Sembla doncs que estem en dos perfils de pacients diferents.

Un altre punt a destacar és l'antecedent epidemiològic de contacte amb persona amb lesions cutànies de varicel·la o HZ. La majoria de meningitis hi havia estat en contacte, no així les encefalitis. L'antecedent de contacte amb un cas de varicel·la pot ser casual o correspondre a una reinfecció. Un pacient amb vasculopatia pel VVZ referia haver estat en contacte amb la seva neta amb varicel·la una setmana abans de l'inici del quadre<sup>37</sup>. Els nens tenen més risc de patir varicel·la després d'estar exposats a varicel·la que a HZ<sup>38</sup>.

El VVZ produeix la varicel·la durant la primoinfecció. Les reactivacions posteriors produeixen l'herpes zòster encara que excepcionalment s'han observat varicel·la recurrents<sup>6</sup>. En principi la varicel·la deixa immunitat contra la reinfecció de per vida<sup>39</sup> però de forma excepcional s'han descrit reinfeccions en pacients que varen

desenvolupar la malaltia de forma atenuada i precoçment en el primer o segon any de vida.

Pel contrari s'ha observat que les mares de nens amb varicel·la tenen estimulada la seva immunitat cel·lular suggerint que l'exposició a l'antigen podria ser important per mantenir la immunitat<sup>40</sup>. En la mateixa línia, els adults que estan en contacte amb nens, i se suposa amb més risc de contacte amb el VVZ, tenen menys risc d'herpes zòster que els que no ho estan<sup>41,42</sup>. Una conseqüència de la vacunació sistemàtica en front de la varicel·la i de la disminució de la seva incidència podria ser increment de casos d'HZ en no haver estimulació subclínica<sup>43</sup>. Però la vacuna viva atenuada ha demostrat una reducció en el risc de patir HZ, el que provaria que l'exposició a l'antigen exogen seria protectora<sup>44</sup>.

### **Presentació clínica**

Els pacients de la nostra sèrie varen consultar amb un quadre característic d'ISNC. Destaca no obstant la escassa presència de febre, en concordança amb altres sèries<sup>15</sup>.

El diagnòstic d'infecció del SNC per VVZ tradicionalment es feia per la presència concomitant de lesions cutànies de varicel·la o zòster. Jemsek i Col. ja van descriure la presència de lesions cutànies, l'edat avançada i la immunosupressió en la majoria dels 12 pacients amb encefalitis pel VVZ<sup>45</sup>. La detecció del ADN del VVZ en el LCR o la presència d'anticossos en el mateix ha permès observar casos sense la presència de rash<sup>46</sup> i alguns treballs apunten a que és més habitual que cursin sense rash les vasculitis de petit vas que no pas les de gran vas<sup>10</sup>.

En paral·lel al que s'entén per *zoster sine herpete*, el dolor de distribució a un dermatoma sense l'antecedent del rash<sup>47</sup>, s'han descrit casos de meningitis asèptica pel VVZ sense lesions cutànies<sup>48-52</sup>. En una sèrie de 30 pacients amb vasculopatia cerebral pel VVZ, el 37% dels pacients no referien haver presentat lesions cutànies prèvies<sup>19</sup>. De tota manera, el llarg temps d'evolució des de l'aparició del rash fins la clínica neurològica, 4,1 mesos, podria implicar que aquesta xifra estigués magnificada.

Altres autors parlen de que les encefalitis pel VVZ poden cursar sense rash, especialment en els immunodeprimits<sup>9</sup>. En el nostre treball el resultat és el contrari, i tots els immunodeprimits presenten rash, i en canvi dels no immunodeprimits sols el 44,4%. També hem observat la presència de lesions cutànies, essencialment d'herpes zòster en els pacients amb encefalitis i no així amb els pacients amb meningitis.

En una sèrie de 26 infeccions del SNC pel VVZ on 13 corresponien a meningitis i 11 a encefalitis tan sols presentaven rash d'HZ el 23% de les meningitis i en canvi el 64% de les encefalitis<sup>15</sup>. En aquesta mateixa sèrie el 53% dels pacients immunodeprimits o amb immunosenectut presentaven rash, i en canvi sols el 36% dels immunocompetents  $\geq 60$  anys. En el nostre cas, el 87,5% dels primers presentaven rash en front del 0% dels immunocompetents joves.

A més de la evidència de que el VVZ pot reactivar-se i fer clínica neurològica sense lesions cutànies, també ho pot fer de forma subclínica. S'ha descrit aquest fet en astronautes, probablement en relació a una depressió transitòria de la immunitat cel·lular en front del VVZ<sup>53</sup>.

## **Exploracions complementàries**

Els pacients de la nostra sèrie presentaven alteracions del LCR compatibles amb meningitis asèptica. La majoria d'elles, però, presenta uns nivells de glucosa al LCR dins la normalitat. En canvi, dins el grup de meningitis de la nostra sèrie una majoria presentaven hipoglucooràquia. Aquest fet és inusual, i habitualment orienta cap a meningitis aguda bacteriana. Dins les meningitis d'origen viral, el virus de la parotiditis i el de la coriomeningitis limfocitària poden cursar amb nivells disminuïts de glucosa al LCR.

Existeixen comunicacions aïllades de meningoencefalitis per VVZ amb hipoglucooràquia<sup>49,52,54-58</sup>. En alguns casos aquesta hipoglucooràquia perdura fins a dues setmanes del diagnòstic i amb el quadre clínic curat<sup>52</sup>. En una sèrie d'infeccions del SNC amb 13 meningitis i 11 encefalitis, la glucooràquia de les primeres també va ser inferior (45 mg/dl vs 55 mg/dl), destacant també la xifra relativament baixa de glucooràquia.

La majoria dels nostres pacients no presentava alteracions de les proves d'imatge cerebrals. Crida l'atenció la escassa repercussió radiològica dels pacients amb encefalitis, incloent el cas del pacient que presentava una hemiparèsia dreta. Tan sols un dels pacients presentava el patró típic de vasculitis de petit vas<sup>10</sup>. En una altra sèrie de 24 pacients amb ISNC pel VVZ, cap dels pacients amb meningitis i tan sols el 27% dels pacients amb encefalitis presentaven alteracions en les proves d'imatge<sup>15</sup>.



## **Tractament**

Tots els nostres pacients varen rebre inicialment tractament amb aciclovir endovenós. Existeix consens en que es tracta del tractament de elecció per les infeccions del SNC pel VVZ però no existeix cap treball que hagi analitzat de forma prospectiva la durada ideal del mateix.

## **Evolució**

La encefalitis pel VVZ té una elevada mortalitat de fins al 25%<sup>59</sup> que s'associa a edat avançada i immunosupressió<sup>60</sup>. En la nostra sèrie la mortalitat ha estat nul·la i tan sols els pacients amb mielitis varen presentar seqüeles. Probablement la pràctica sistemàtica de la PCR pel VVZ a tota meningoencefalitis asèptica permet el diagnòstic de casos més lleus, que anteriorment no arribaven a etiquetar-se.

## **Limitacions**

En el nostre centre s'utilitza de forma sistemàtica la PCR per la família Herpesviridae, incloent VVZ, en el LCR de totes les meningitis asèptiques. En canvi no s'utilitza de forma habitual la determinació d'anticossos IgG antiVVZ al LCR. De fet sols es va determinar en un dels pacients del nostre estudi. Existeixen treballs que li atribueixen a aquesta segona prova un rendiment superior en les vasculopaties pel VVZ (93% vs 30%). La PCR en canvi tindria un rendiment més adequat en els pacients immunodeprimits (54%-95%) que no pas els immunocompetents (16%)<sup>9,19</sup>. La síntesi intratecal d'anticossos es confirma comparant el quocient sèrum/LCR d'anticossos IgG

anti-VZV amb el quocient sèrum/LCR d'albumina i IgG total<sup>61</sup>. Probablement pel moment més agut, que és el cas de les meningitis, la PCR té més rendiment. S'ha de tenir en compte que en la encefalitis pel virus herpes simple tipus 1, la PCR és positiva durant la primera setmana i que en canvi durant aquest temps no se'n detecten anticossos i que és durant la segona setmana que es comença a negativitzar la PCR i positivitzar l'estudi serològic. El mateix es va observar en un cas de meningitis pel VVZ en que la PCR va ser positiva durant la primera setmana però es va negativitzar durant la segona<sup>52</sup>. En un altre treball la PCR va ser positiva en el 61,5% de les mostres obtingudes durant la primera setmana i en canvi sols en el 25% en les posteriors. Mentre que no es va detectar síntesi intratecal d'anticossos anti-VVZ durant la primera setmana i en el 83% dels casos a partir del 7e dia<sup>62</sup>. Per tant la PCR semblaria la tècnica d'elecció pel diagnòstic de meningitis i la serologia ho seria per la vasculopatia pel VVZ.

### **Consideracions finals**

Quan es parla d'infeccions del SNC pel VVZ s'acostuma a fer referència a encefalitis.

La infecció primària pel VVZ pot causar encefalitis severes en el nen immunocompetent per vasculitis cerebral<sup>63-64</sup> encara que el més habitual és un quadre autolimitat d'afectació cerebel·losa. Tant la infecció primària com secundària pel VVZ poden ser seguides de vasculitis de curs crònic en els pacients adults i nens immunocompetents<sup>8</sup>.

En els pacients immunocompetents es considera que el VVZ és responsable d'una vasculitis de gran vas que ocasiona accidents vasculars cerebrals setmanes després de presentar un herpes zòster oftàlmic. En els pacients immunodeprimits produeix una

vasculitis multifocal de petit vas que en la ressonància magnètica s'observa com lesions arrodonides en la unió entre la substància gris i la substància blanca<sup>60</sup>.

En el nostre treball descrivim els 12 casos d'infecció del SNC pel VVZ diagnosticats al nostre centre. Deu d'ells corresponen a quadres de meningitis i encefalitis. Tan sols dos d'ells correspondrien al patró clàssic d'infecció del SNC pel VVZ, un pacient immunocompetent amb quadre d'ictus per presumible vasculopatia de gran vas i un pacient immunodeprimit per una leucèmia amb un quadre de vasculitis multifocal de petit vas. La resta dels nostres pacients corresponen a quadres de meningitis asèptiques i encefalitis de bon pronòstic indistingibles d'altres etiologies si no fos per la tendència a la hipoglicoràquia.

Probablement el més remarcable dels nostres resultats és l'haver definit dos perfils de pacients molt diferenciats, els que presenten meningitis i els que presenten encefalitis pel VVZ. Els pacients amb meningitis són joves immunocompetents que sovint presenten l'antecedent de contacte amb un pacient amb varicel·la o HZ que desenvolupen la seva malaltia a la primavera i a l'estiu, quan aconsegueixen la majoria de casos de varicel·la, i que característicament no presenten lesions cutànies durant l'episodi. Pel contrari, els pacients amb encefalitis tenen una edat més avançada, estan immunodeprimits i no presenten l'antecedent de contacte amb altres pacients amb la malaltia ni cap predomini estacional i a més presenten les lesions característiques de l'HZ.

Davant aquests perfils tan diferenciats sorgeixen dues possibilitats. La primera opció és que el quadre de meningitis pel VVZ correspongui a una reinfecció pel VVZ. L'antecedent dels pacients d'haver estat en contacte amb pacients amb varicel·la o HZ en les setmanes prèvies, el predomini estacional coincident amb el de la varicel·la i

l'increment de la incidència de totes dues en els darrer trimestre del nostre estudi recolzarien aquesta opció.

La infecció primària pel VVZ generalment protegeix contra la reinfecció però aquesta probablement és més habitual del que es pensa. Una doctora amb antecedent de varicel·la a la infantesa i documentació serològica d'haver-la patit, immunocompetent, va presentar una reinfecció pel VVZ en forma de varicel·la després d'estar exposada a un pacient amb un zòster localitzat<sup>65</sup>. En un programa de vigilància activa de varicel·la el 4,5-13,3% de 9947 nens ja l'havien patit prèviament<sup>66</sup>. Es tractava de nens immunocompetents que havien presentat la varicel·la de forma precoç. Els factors de risc per patir la reinfecció varen ser haver-la presentat abans de l'any d'edat, un quadre inicial lleu i un component genètic-familiar. Probablement l'adquirir la infecció abans de l'any d'edat impedeix una adequada memòria de la resposta cel·lular i gairebé la meitat tenien història familiar de reinfecció per VVZ apuntant a un factor genètic. El 21% d'adults amb varicel·la referien episodi previ de varicel·la en un altre programa de vigilància<sup>67</sup>. De fet, la reinfecció pot succeir inclús en pacients seropositius<sup>68</sup>.

La segona possibilitat és que es tracti d'una reactivació, el mecanisme tradicionalment acceptat. En el moment de la seva reactivació el VVZ pot estendre's amb un patró centrípet, cap a la medul·la espinal i el cervell o amb un patró centrífug, cap a la pell<sup>69</sup>. El *zoster sine herpete* probablement representa una menor inflamació al gangli amb un fracàs de la disseminació transaxonal cap a la pell per una resposta més efectiva de l'hoste<sup>69</sup>. Una menor disseminació centrípeta i centrífuga del VVZ en el pacient immunocompetent podria explicar les nostres troballes, és a dir, el desenvolupament de meningitis sense encefalitis i l'absència de lesions cutànies dels nostres pacients amb meningitis.

## **CONCLUSIONS**

**-els pacients amb meningitis pel VVZ són joves, immunocompetents i habitualment no presenten lesions cutànies**

**-els pacients amb encefalitis presenten sovint immunodeficiència i lesions cutànies pel VVZ**

**-sembla obligada la pràctica d'una PCR pel VVZ en LCR en tota meningitis asèptica, encefalitis o mielitis, tot i l'absència de lesions cutànies d'HZ**

**-la presència d'hipoglucoràquia en una meningitis, al marge d'obligar a descartar una etiologia bacteriana, també obliga a pensar en el VVZ.**

## **REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES**

1. Peña-Rey I, Martínez MV, Villaverde A, Terres M, Alcalde E, Suárez B. Epidemiología de la varicela en España en los periodos pre y post vacunación. *Rev Esp Salud Publica* 2009; 83: 711-724.
2. Hope-Simpson RE. Infectiousness of communicable diseases in the household. *Lancet* 1952; 2: 549-54.
3. Ross AH. Modification of chickenpox in family contacts by administration of gamma globulin. *N Engl J Med* 1962; 267: 369-76.
4. Seward JF, Zhang JX, Maupin TJ, Mascola L, Jumaan AO. Contagiousness of varicella in vaccinated cases, a household contact study. *JAMA* 2004; 292: 704-08.
5. Asano Y, Nakayama H, Yazaki T. Protection against varicella in family contacts by immediate inoculation with live varicella vaccine. *Pediatrics* 1977; 59: 3-7.
6. Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet* 2006; 368: 1365-76.
7. López Azcarreta I, Baraiaetxaburu J. Infecciones por virus del grupo herpes. *Medicine* 2010 (58): 3949-57.
8. Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, Koskiniemi M, Sainio K, Salonen O et al. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol* 2010; 17 (8): 999-e57.



9. Tunkel AR, Glasser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 303-27.
10. Gilden DH, Kleinschmidt BK, Laguardia JJ, Mahalingam R, Cohrs J. Neurologic complications of the reactivation of Varicella- Zoster virus. *N Engl J Med* 2000; 342 (9): 635-645.
11. De Broucker T, Mailles A, Chabrier S, Morand P, Stahl JP. Acute varicella zoster encephalitis without evidence of primary vasculopathy in a case-series of 20 patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18 (8): 808-819.
12. Klein NC, McDermott B, Cunha BA. Varicella-zoster virus meningoencephalitis in an immunocompetent patient without a rash. *Scan J Infect Dis* 2010; 42: 631-633.
13. Koskiniemi M, Rantalaiho T, Piiparinen H, von Bonsdorff CH, Färkkilä M, Järvinen A et al. Infections of the central nervous system of suspected viral origin: a collaborative study from Finland. *J Neurovirol* 2001; 7: 400-8.
14. Seward JF, Watson Bm, Peterson CL, Mascola L, Pelosi JW, Zhang JX et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 2002; 287 (5): 606-11.

15. Pahud BA, Glasser CA, Dekker CL, Arvin AM, Schmid DS. Varicella zoster disease of the central nervous system: epidemiological, clinical and laboratory features 10 years after the introduction of the varicella vaccine. *JID* 2011; 203: 316-23.
16. Huppatz C, Durrheim DN, Levi C. Etiology of encephalitis in Australia, 1990-2007. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 1359-65.
17. Mailles A, Stahl JP. Infectious encephalitis in France 2007: a national prospective study. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1838-47.
18. Kupila L, Vuorinen T, Vainionpää R, Hukkanen V, Marttila RJ, Kotilainen P. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology* 2006; 66 (1): 75-80.
19. Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R, Wellish MC, Forghani B, Schiller A et al. The varicella zoster virus vasculopathies: clinical, CSF, imaging and virologic features. *Neurology* 2008; 70 (11): 853-860.
20. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Meningitis vírica aguda. En: *Harrison Principios de Medicina Interna*, 17ª edición: Parte 16. Transtornos neurológicos; Sección 2. Enfermedades del sistema nervioso central; Capítulo 376. Meningitis, encefalitis, absceso encefálico y empiema. McGraw-Hill Interamericana Editores. México, 2009.

21. Dworkin RH, Johson RW, Breuer J, Ganann JW, Levin MJ, Backonja M et al. Recommendations for the management of herpes zoster. Clin Infect Dis 2007; 44 Suppl 1: S1-26.
22. Poscher ME. Successful treatment of varicella zoster meningoencephalitis in patients with AIDS. AIDS 1994; 8: 1115-7.
23. Gilden D. Varicella zoster virus and central nervous system syndromes. Herpes 2004; 11 (S2): 89A-94A.
24. Miller AE. Selective decline in cellular immune response to varicella-zoster in the elderly. Neurology 1980; 30: 582-7.
25. Burke BL, Steele RW, Beard OW, Wood JS, Cain TD, Marmer DJ. Immune responses to varicella-zoster in the aged. Arch Intern Med 1982; 142: 291-3.
26. Deguen s, Chau NP, Flahault A. Epidemiology of chickenpox in France (1991-1995). J Epidemiol Community Health 1998;52: 46-9.
27. Mandal BK, Mukherjee PP, Murphy C. Adult susceptibility to varicella in the tropics is a rural phenomenon due to lack of previous exposure. J Infect Dis 1998; 178: 52-54.

28. García-Basteiro A, Bayas JM, Campins M, Torres M, Serra C, Varela P et al. Susceptibilidad a la varicela en personal sanitario. Aceptación y respuesta a la vacunación. *Med Clin (Barc)*. DOI: 10.1016/j.medcli.2010.11.035.
29. Ferson MJ, Bell SM, Robertson PW. Determination and importance of varicella immune status of nursing staff in a children's hospital. *J Hosp Infect* 1990; 15: 347-51.
30. Perella D, Fiks AG, Jumaan A, Robinson D, Gargiullo P, Pletcher J, Forke CM, Schmid DS, Renwick M, Mankodi F, Watson B, Spain CV. Validity of reported varicella history as a marker for varicella zoster virus immunity among unvaccinated children, adolescents, and young adults in the post-vaccine licensure era. *Pediatrics* 2009; 123 (5): e820-8.
31. Quian J, Protasio A, Dall'Orso P, Mas M, Romero C, Ferreira N et al. Estudio de un brote de varicela en un pueblo de Uruguay. *Rev Chil Infect* 2010; 27 (1): 47-51.
32. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Varicella. Recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR* 2007, June 22/Vol. 56/No. RR-4.
33. Gil-Prieto R. Aceptación de la vacunación de varicela en personal sanitario susceptible. *Med Clin (Barc)*. 2011. Doi: 10.106/j.medcli.2011.02.019.
34. Galil K, Lee B, Strine T. Outbreak of varicella at a day-care center despite vaccination. *N Engl J Med* 2002; 347: 1909-15.

35. Meyer PA, Seward JF, Jumaan AO, Wharton M. Varicella mortality: trends before vaccine licensure in the United States, 1970-1994. *J Infect Dis* 2000; 182: 383-90.
36. Boelle PY, Hanslik T. Varicella in non-immune persons: incidence, hospitalization and mortality rates. *Epidemiol Infect* 2002; 129: 599-606.
37. Montero J, Rodriguez MS, de la Fuente J, Santos E. *Neurologia* 2010; 25 (2): 132-4.
38. Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ, Law B, De Serres G. Modelling the impact of immunization on the epidemiology of varicella zoster virus. *Epidemiol Infect* 2000; 125: 651-69.
39. Cofré J. Varicela: consultas frecuentes acerca de su tratamiento y el manejo de contactos. *Rev Chil Infect* 2008; 25 (5): 390-394.
40. Arvin AM, Koropchak CM, Wittek AE. Immunologic evidence of reinfection varicella-zoster virus. *J Infect Dis* 1983; 148: 200-5.
41. Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ, Andrews NJ. Exposure to varicella boost immunity to herpes zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine* 2002; 20: 2500-7.
42. Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. *Lancet* 2002; 360: 678-82.

43. Edmunds J, Brisson M. The effect of vaccination on the epidemiology of varicella zoster virus. *J Infect* 2002; 44: 211-9.
44. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352: 2271-84.
45. Jemsek J, Greenberg SB, Taber L, Harvey D, Gershon A, Couch RB. Herpes zoster-associated encephalitis: clinicopathologic report of 12 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1983; 62 (2): 81-97.
46. Gilden DH, Beinlich BR, Rubenstein EM, Stommel E, Swenson R, Rubinstein D, Mahalingam R. Varicella-Zoster virus myelitis: an expanding spectrum. *Neurology* 1994; 44: 1818-23.
47. Lewis GW. Zoster sine herpette. *BMJ* 1958; 2: 418-21.
48. Martínez-Martín O, García-Saíz A, Rapun JL. Intrathecal synthesis of IgG antibodies to varicella zoster virus in two cases of acute aseptic meningitis syndrome with no cutaneous lesions. *J Med Virol* 1985; 16: 201-209.
49. Echevarría JM, Martínez-Martín P, Téllez A, de Ory F, Rapun JL, Bernal A et al. Aseptic meningitis due to varicella-zoster virus: serum antibody levels and local synthesis of specific IgG, IgM and IgA. *J Infect Dis* 1987; 155: 959-967.

50. Vartdal F, Vandvik B, Norrby E. Intrathecal synthesis of virus-specific oligoclonal IgG, IgA and IgM antibodies in a case of varicella-zoster meningoencephalitis. *J Neurol Sci* 1982; 57: 121-32.
  
51. Powell KF, Wilson HG, Corxson MO. Herpes zoster meningoencephalitis without rash: varicella zoster virus DNA in CSF. *J Neurol Neurosurg Psichiatry* 1995; 59: 198-199.
  
52. Habib AA, Gilde D, Shmid DS, Safdieh JE. Varicella zoster virus meningitis with hypoglucoorrhachia in the absence of rash in an immunocompetent woman. *J Neurovirol* 2009; 15 (2): 206-208.
  
53. Cohrs RJ, Mehta SK, Schmid DS. Asymptomatic reactivation and shed of infectious varicella zoster virus in astronauts. *J Med Virol* 2008; 80: 1116-22.
  
54. Reimer LG, Beller LB. CSF in herpes zoster meningoencephalitis. *Arch Neurol* 1981; 38: 668.
  
55. Wolf SM. Decreased cerebrospinal fluid glucose level in herpes zoster meningitis: report of a case. *Arch Neurol* 1974; 30:109.
  
56. Moriucchi H, Moriuchi M, Sun CC, Trucksis M. Disseminated cutaneous zoster and aseptic meningitis in a previously healthy patient. *J Infect* 1997; 35: 183-185.

57. Mayo DR, Booss JJ. Varicella zoster-associated neurologic disease without skin lesions. *Arcg Neurol* 1989; 46: 313-315.
58. Norris FH, Leonards R, Calanchini RR, Calder CD. Herpes-zoster meningoencephalitis. *J Infect Dis* 1970; 122: 335-338.
59. Hilt DC, Buchholz D, Krumholz A, Weiss H, Wolinsky JS. Herpes zoster ophthalmicus and delayed contralateral hemiparesis caused by cerebral angiitis: diagnosis and management approaches. *Ann Neurol* 1983; 14: 543-553.
60. Big C, Reineck LA, Aronoff DM. Viral infections of the central nervous system: a cases-based review. *Clin Med Res* 2009; 7 (4): 142-146.
61. Reiber H, Lange P. Quantification of virus-specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain. *Clin Chem* 1991; 7: 1153-1160.
62. Gregoire SM, van Pesch V, Goffete S, Peeters A, Sindic CJM. Polymerase chain reaction analysis and oligoclonal antibody in the cerebrospinal fluid from 34 patients with varicella-zoster virus infection of the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 938-942.
63. Gilden D, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. *Lancet Neurol* 2009; 8: 731-740.



64. Hausler M, Schaade L, Kemeny S et al. Encephalitis related to primary varicella-zoster virus infection in immunocompetent children. *J Neurol Sci* 2002; 195: 111-116.
65. Johnson JA, Bloch KC, Dang BN. Varicella reinfection in a seropositive physician following occupational exposure to localized zoster. *Clin Infect Dis* 2011; 52 (7): 907-909.
66. Hall S, Maupin T, Seward J, Jumaan AO, Peterson C, Goldman G, Mascola L, Wharton M. Second varicella infections: are they more common than previously thought?. *Pediatrics* 2002; 109: 1068-73.
67. Marin M, Watson TL, Chaves SS, Civen R, Watson BM, Zhang JX, Perella D, Mascola L, Seward JF. Varicella among adults: data from an active surveillance project, 1995-2005. *Journal infect Dis* 2008; 197: S94-100.
68. Gershon AA, Steinberg SP, Gelb L. Clinical reinfection with varicella-zoster virus. *J Infect Dis* 1984; 149: 137-142.
69. Kleinschmidt-DeMasters BK, Gilden DH. Varicella-zoster virus infections of the nervous system. Clinical and pathologic correlates. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 770-780.